

BEITRAG ZUR SYNTHESE
DES
VALIN - HYPERTENSIN-I-AMIDS

L-Asparaginyll-L-Arginyll-L-Valyll-L-Tyrosyll-
-L-Valyll-L-Histidyll-L-Prolyll-L-Phenylalanyll-
-L-Histidyll-L-Leucin

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
der
HOHEN NATURWISSENSCHAFTLICHEN FAKULTÄT
der
LUDWIG - MAXIMILIANS - UNIVERSITÄT
zu
MÜNCHEN



Vorgelegt
von
ANTON Z W I C K
aus
OTTOBEUREN

im Mai 1958



Berichterstatter: 1. Prof. Dr. W. Graßmann
2. Prof. Dr. R. Huisgen

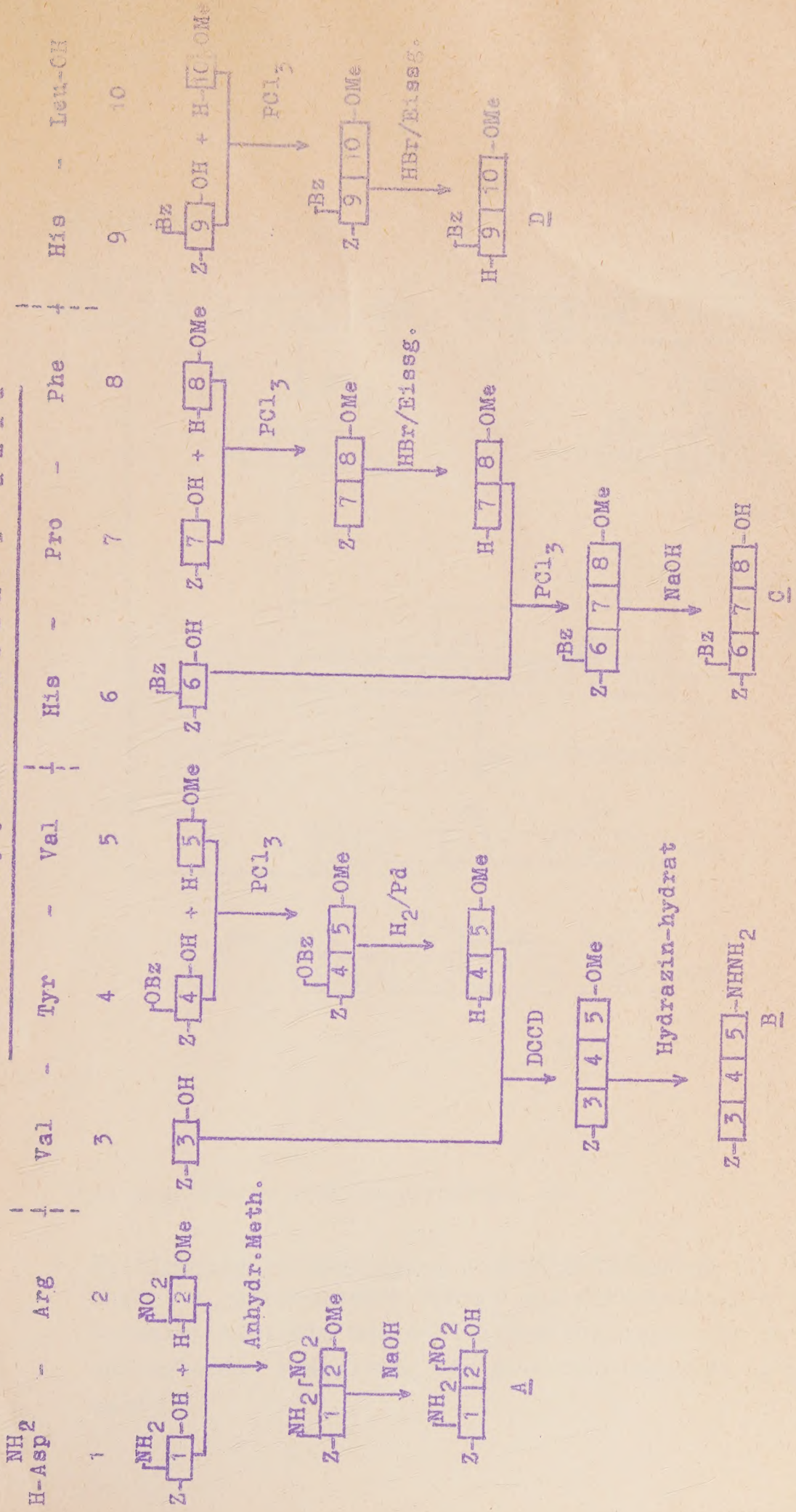
Tag der mündlichen Prüfung: 30. Juli 1958

Z U S A M M E N F A S S U N G

In dieser Arbeit sollte die Totalsynthese des V a l i n - H y p e r t e n s i n - I - a m i d s versucht werden. Es wurden zunächst vier Bruchstücke mit der entsprechenden Sequenz des Polypeptid-Wirkstoffes aufgebaut:

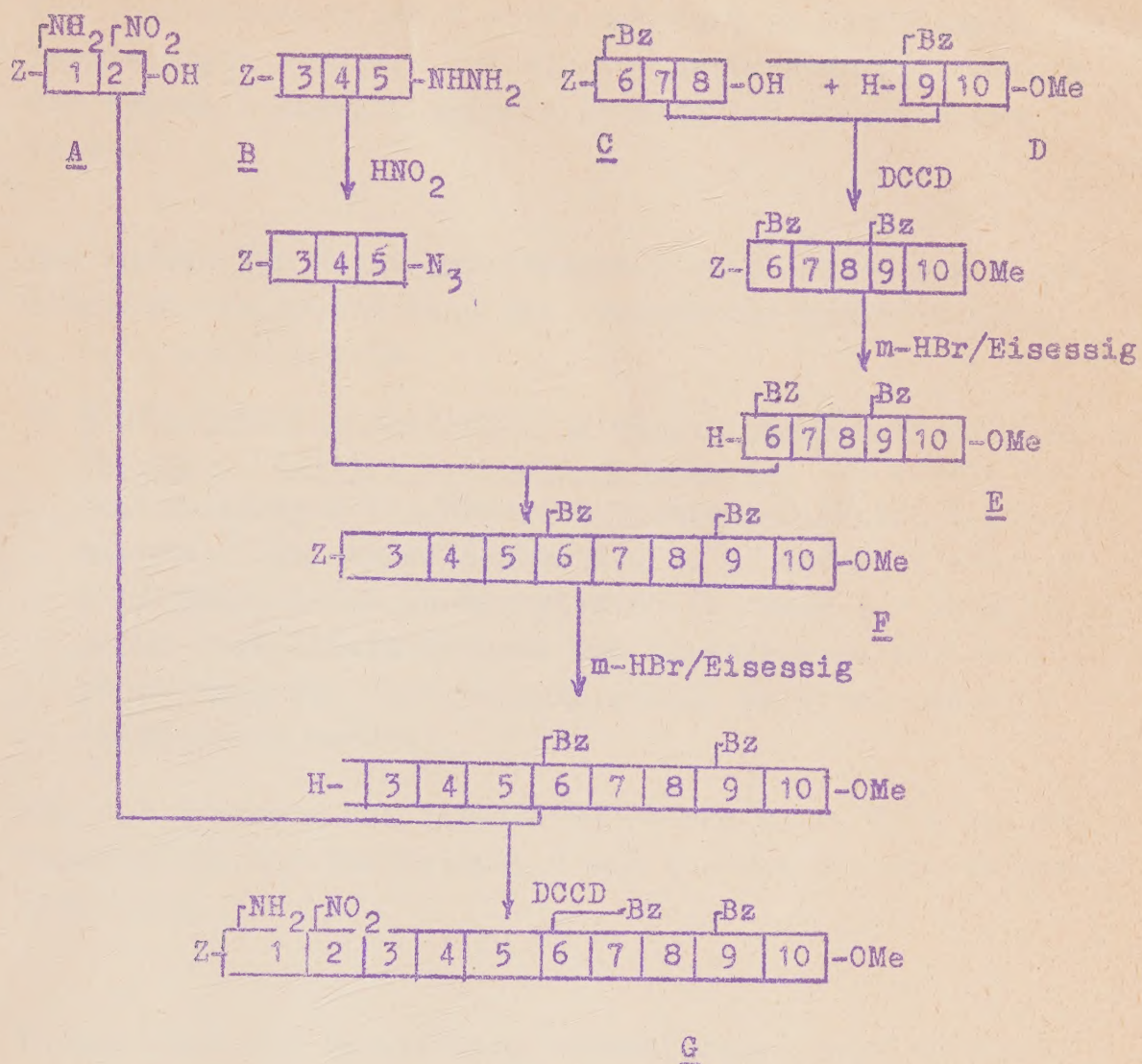
1. Carbobenzoxy-L-asparaginyll-L-nitro-arginin (A) (s. Formelschema I, S. 2) wurde in 15 %iger Ausbeute durch Verknüpfung von Carbobenzoxy-L-asparagin mit L-Nitro-arginin-methylester unter Modifizierung der WIELAND-BOISSONNAS-VAUGHAN'schen Anhydridmethode und anschließender Verseifung erhalten. Die Anwendung anderer Verfahren lieferte noch schlechtere Ergebnisse.
2. Carbobenzoxy-L-valyl-L-tyrosyl-L-valin-hydrazid (B) konnte durch Kondensation von Carbobenzoxy-O-benzyl-L-tyrosin mit L-Valin-methylester, hydrogenolytische Entfernung der Amino- und phenolischen Hydroxyl-schutzgruppe, Umsetzung des erhaltenen Peptidesters mit Carbobenzoxy-L-Valin nach der SHEEHAN'schen Carbodiimidmethode und folgendes Behandeln des Carbobenzoxy-tripeptidesters mit überschüssigem Hydrazin-hydrat synthetisiert werden.
3. Carbobenzoxy-N(Im)-benzyl-L-histidyl-L-prolyl-L-phenylalanin (C): zur Darstellung dieses Bruchstückes wurde Carbobenzoxy-L-prolin mit L-Phenylalanin-methylester nach der GOLDSCHMIDT'schen Phosphorazomethode zum Carbobenzoxy-dipeptidester umgesetzt; nach Entacylierung (Bromwasserstoff-solvolyse) ließ sich der erhaltene Dipeptidester mit sehr guter Ausbeute nach dem gleichen Verfahren mit Carbobenzoxy-N(Im)-benzyl-L-histidin zum Carbobenzoxy-tripeptidester kuppeln. Anschließende Ver-

Valin-Hyperten-sin-I-amid



Z = Carbobenzoxy-
 Bz = Benzyl-
 DCCD = Dicyclohexyl-carbodiimid
 Me = Methyl ester
 Formelschema I

Formelschema II



seifung führte zum angestrebten Ziel.

4. N(Im)-Benzyl-L-histidyl-L-leucin-methylester (D) konnte nach dem Phosphorazoverfahren aus Carbobenzoxy-N(Im)-benzyl-L-histidin und L-Leucin-methylester und anschließender Abspaltung der Aminoschutzgruppe erhalten werden.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547401_0013

Die Verwendung von N(Im)-Benzyl-L-histidin zur Synthese der Bruchstücke C und D wurde zunächst an einfacheren Verbindungen studiert und mit der geglückten Darstellung von reinem L-Histidyl-glycin erfolgreich demonstriert (s.u.).

Der Aufbau zum Valin-Hypertensin-I-amid sollte nun durch schrittweise Verknüpfung der vortehenden Bruchstücke A, B, C, D möglich sein.

5. N(Im)-Benzyl-L-histidyl-L-prolyl-L-phenylalanyl-N(Im)-benzyl-L-histidyl-L-leucin-methylester (E) konnte aus Carbobenzoxy-N(Im)-benzyl-L-histidyl-L-prolyl-L-phenylalanin (C) (s. Formelschema II, S. 3) und N(Im)-Benzyl-L-histidyl-L-leucin-methylester (D) nach der SHEEHAN-schen Carbodiimid-methode und folgender selektiven Abspaltung der Carbobenzoxy-gruppe in guter Ausbeute dargestellt werden.

Mit der Synthese der Peptidbruchstücke A, B, C, D und der Verknüpfung der Bruchstücke C und D wurde die Arbeit abgeschlossen.

Ferner wird die Darstellung verschiedener Peptidderivate beschrieben die sich bei den Vorversuchen ergaben:

1. Sowohl Carbobenzoxy-glycyl-glycin-äthylester, Carbobenzoxy-glycyl-glycyl-glycin-äthylester als auch Carbobenzoxy-L-nitro-arginyl-L-nitro-arginin-methylester konnten nach der modifizierten Anhydridmethode in guter Ausbeute synthetisiert werden.
2. Carbobenzoxy-N(Im)-benzyl-L-histidyl-glycinester - nach dem Phosphorazoverfahren hergestellt - konnte nach der Verseifung, Entacylierung mittels HBr/Eisessig und Abspaltung der Benzylgruppe mit Natrium in fl. Ammoniak in chromatographisch reines L-His-Gly-OH übergeführt werden.

L e b e n s l a u f

Am 17. August 1926 wurde ich als fünftes Kind des Käfers Johann Zwick und Luise, geb. Bauer, in Ottobeuren geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Ottobeuren von April 1933 bis April 1938 bestand ich die Aufnahmeprüfung an der Oberschule in Memmingen, die ich in der Folgezeit bis zu meiner Einberufung als Luftwaffenhelfer im Herbst 1943 ununterbrochen besuchte. Anfang 1944 erreichte mich der Einberufungsbefehl zur Wehrmacht, geriet im April 1945 in amerikanischer Kriegsgefangenschaft, aus der ich im Juli entlassen.

Zur Ablegung des Abiturs und damit zur Erlangung der Hochschulreife besuchte ich von März 1946 bis Juni 1948 erneut die Oberrealschule Memmingen, an der ich auch meine Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich an der Naturwissenschaftlichen Fakultät der erweiterten Hochschule in Regensburg, wo ich mich im Oktober 1952 dem Vorexamen unterzog. Am 3. Juni 1955 bestand ich die Diplom-Hauptprüfung an der Universität in München. Meine Diplomarbeit führte ich von Juni 1955 bis März 1956 am Max-Planck-Institut für Eiweiß- und Lederforschung in Regensburg aus, daran anschließend die Doktorarbeit am selben Institut in München.

